

Hubungan Kadar Prokalsitonin dan Kejadian *Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) pada Pasien yang Menjalani Operasi Ganti Katup Jantung Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Correlation Between Procalcitonin Levels and Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) in Patients Undergoing Heart Valve Replacement Surgery in Dr. Kariadi Semarang Hospital

Widya Istanto Nurcahyo^{✉*}, Ari Kurniawan^{*}, Yulia Wahyu Villyastuti^{*}, Taufik Eko Nugroho^{*}, Satrio Adi Wicaksono^{*}, Zainal Muttaqin^{**}, Cindy Elfira Boom^{***}

*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

**Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

***Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

✉Korespondensi: widya_istanto2@yahoo.com

ABSTRACT

Background: *Postoperative Cognitive Dysfunction or POCD is a cognitive dysfunction due to inflammation after surgical procedures. The incidence of POCD after cardiac surgery is higher than that of non-cardiac surgery. POCD is thought to result from a systemic inflammatory response. Procalcitonin is one of the inflammatory mediators that play a role in the increased risk of inflammation during surgery that triggers the incidence of POCD after heart valve surgery. Inflammation is caused by the release of acute phase proteins, called Procalcitonin and other proinflammatory cytokines that disrupt the blood brain barrier and interfere with neurotransmission that results in POCD.*

Objective: *This study aims to determine the correlation between Procalcitonin level and POCD in patients undergoing heart valve replacement surgery at Dr. Kariadi Hospital.*

Methods: *An observational analytic study with a cross sectional approach was conducted for all patients who underwent heart valve replacement surgery at Dr. Kariadi Hospital in June 2020 - December 2020. The research sample was 19 subjects taken by consecutive sampling technique. The research subjects measured serum Procalcitonin levels before surgery and on the first postoperative day, then tested cognitive function with the montreal cognitive assessment-indonesia (MoCA INA) on the third postoperative day. Data were analyzed using the Spearman correlation test.*

Result: *From the 19 research subjects, 13 respondents (68,4%) experienced POCD. The mean increase in procalcitonin in POCD patients was 5,22 with a standard deviation of 12,50, while the increase in procalcitonin in non-POCD patients was 0,21 with a standard deviation of 0,45. Based on the Spearman correlation test, it was found that*

there was a significant relationship between procalcitonin level differences and POCD after heart valve replacement surgery ($p = 0,004$).

Conclusion: There is a significant correlation between procalcitonin level differences and POCD after heart valve replacement surgery at Dr. Kariadi Hospital.

Keywords: heart valve replacement surgery; inflammatory response; MoCA INA; POCD; procalcitonin

ABSTRAK

Latar belakang: *Postoperative cognitive dysfunction* atau POCD adalah gangguan fungsi kognitif akibat inflamasi pasca prosedur pembedahan. Angka kejadian POCD pasca pembedahan kardial lebih tinggi dibandingkan pembedahan non-kardial. POCD diduga diakibatkan oleh respons inflamasi sistemik. Prokalsitonin menjadi salah satu mediator inflamasi yang berperan terhadap peningkatan risiko inflamasi saat operasi yang memicu kejadian POCD pascaoperasi ganti katup jantung. Inflamasi disebabkan oleh pelepasan protein fase akut yaitu prokalsitonin dan sitokin proinflamasi lainnya yang menyebabkan terganggunya sawar darah otak dan mengganggu neurotransmisi sehingga terjadi POCD.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar Prokalsitonin terhadap POCD pada pasien yang menjalani operasi ganti katup jantung di RSUP Dr. Kariadi.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang menjalani operasi ganti katup jantung di RSUP Dr. Kariadi pada bulan Juni 2020- Desember 2020. Sampel penelitian sebanyak 19 subjek didapatkan dengan teknik *consecutive sampling*. Pada subjek penelitian dilakukan pengukuran kadar serum prokalsitonin sebelum pembedahan dan hari pertama pasca pembedahan, kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dengan *montreal cognitive assessment-indonesia* (MoCA INA) pada hari ketiga pasca pembedahan. Data dianalisis dengan uji korelasi spearman.

Hasil: Dari 19 subjek penelitian, terdapat 13 responden (68,4%) yang mengalami POCD. Rerata peningkatan prokalsitonin pada pasien POCD adalah 5,22 dengan standar deviasi 12,50 sedangkan peningkatan prokalsitonin pada pasien non POCD adalah 0,21 dengan standar deviasi 0,45. Berdasarkan uji korelasi spearman, diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar prokalsitonin terhadap POCD pascaoperasi ganti katup jantung ($p=0,004$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara perbedaan kadar Prokalsitonin terhadap POCD pascaoperasi ganti katup jantung di RSUP Dr. Kariadi.

Kata Kunci: MoCA INA; operasi ganti katup jantung; POCD; prokalsitonin; respons inflamasi

PENDAHULUAN

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) merupakan penurunan kognitif yang bersifat sementara akibat dari prosedur pembedahan dan anestesi. POCD dapat muncul dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah dilakukannya tindakan pembedahan. Tanda yang paling mudah diamati adalah dengan munculnya penurunan kualitas kognisi pada aktivitas yang biasa dilakukan pasien sebelum pembedahan. POCD menyebabkan penurunan fungsi pada aktivitas yang biasa dilakukan sehari-hari dan menyebabkan ketergantungan terhadap orang lain di sekitar pasien yang dapat terjadi dalam hitungan minggu, bulan, bahkan tahun.¹ Banyak studi penelitian tentang kejadian gangguan fungsi kognitif pascaoperasi telah dikembangkan sejak tahun 2000, dan secara internasional melalui *International Postoperative Cognitive Dysfunction Study* yang berpusat di Eindhoven, Netherlands dan Copenhagen, Denmark, menunjukkan bahwa tidak ada hubungan Antara keadaan hipoksia, dan hipotensi terhadap kejadian POCD. Beberapa faktor kuat yang diduga berperan antara lain respons inflamasi yang meningkat selama operasi, komplikasi selama operasi, dan infeksi pascaoperasi. Di Inggris, 50-70% pasien mengalami POCD pada satu minggu pasca pembedahan kardiak dan angka tersebut turun menjadi 30-50% setelah 8-10 minggu, pulih menjadi 10-20% setelah 1 tahun pasca pembedahan, dan kemudian kembali menurun setelah 3-5 tahun.

Pada tahun 2014 terdapat sekitar 156.000 operasi katup jantung di Amerika, dan mayoritas terjadi pada usia diatas 65 tahun. Sebuah studi yang dilakukan oleh Knipp et al, menunjukkan bahwa terjadi penurunan fungsi kognitif yang signifikan segera

setelah tindakan pembedahan katup jantung. Studi lain juga menunjukkan bahwa angka kejadian POCD setelah beberapa bulan pembedahan katup jantung lebih besar dibandingkan pasien yang menjalani tindakan pembedahan *coronary artery bypass grafting* (CABG).²

Banyak penelitian yang menggambarkan perubahan kognisi, dan secara khusus, telah mempelajari tentang berbagai perubahan memori, fungsi eksekutif, perhatian, pembelajaran, bahasa, keterampilan spasial visual, kecemasan dan depresi. Berbagai variasi penilaian neurokognitif dilakukan untuk menilai perubahan kognitif. Penilaian ini dilakukan karena belum ada penilaian secara pasti yang dapat diuji secara empiris untuk menilai adanya gangguan POCD secara pasti berdasarkan teori yang telah ada.¹

Terkait banyaknya faktor risiko yang mungkin berperan, penyebab yang mendasari POCD masih belum diketahui dan diduga multifaktorial. Adanya kegagalan neurotransmitter kolinergik diduga sebagai mekanisme yang mendasari terjadinya POCD. Selain itu, respons inflamasi yang muncul saat operasi menjadi salah satu faktor yang berkontribusi kuat terhadap gangguan pada sistem saraf pusat yang berkorelasi terhadap munculnya kejadian POCD. Kerusakan tersebut berkaitan dengan peningkatan mediator-mediator proinflamasi.^{3,4}

Prokalsitonin menjadi salah satu mediator inflamasi yang berperan terhadap peningkatan risiko inflamasi saat operasi yang memicu kejadian POCD pascaoperasi pembedahan katup jantung. Prokalsitonin adalah prekursor hormon kalsitonin, yang diproduksi oleh semua jaringan di seluruh tubuh.

Produksi prokalsitonin terjadi terutama sebagai respons terhadap racun bakteri dan beberapa mediator inflamasi. Sebaliknya, penurunan regulasi prokalsitonin terjadi selama infeksi virus. Peran fisiologis yang pasti dari prokalsitonin belum sepenuhnya diketahui. Tingkat prokalsitonin dapat dideteksi dalam serum setelah sekitar 3-6 jam setelah timbulnya peradangan dan tetap meningkat selama 12-36 jam setelah pemulihan.^{4,9}

Studi prospektif kohort yang dilakukan oleh Klingele dkk menunjukkan pengukuran prokalsitonin pascaoperasi memprediksi komplikasi yang tertunda pada pasien yang menjalani operasi jantung elektif meskipun perjalanan operasi lancar. Pagi hari setelah intervensi bedah, kadar prokalsitonin meningkat secara signifikan pada pasien dengan komplikasi yang tertunda dalam analisis univariat dan multivariat. Analisis ROC menunjukkan bahwa peningkatan level prokalsitonin memiliki akurasi prediksi tinggi untuk mendeteksi komplikasi yang tertunda ini.⁹

Karena masih tingginya angka POCD termasuk POCD pasca pembedahan katup jantung, serta kemungkinan berperannya prokalsitonin sebagai penanda terjadinya POCD dan target terapi pada POCD pascaoperasi katup jantung, maka melalui penelitian ini kami ingin mengetahui dan menganalisis hubungan peningkatan kadar prokalsitonin terhadap kejadian POCD pascaoperasi ganti katup jantung.

METODE

Jenis penelitian menggunakan analitik observasional. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*, yang mana dilakukan dengan cara memilih sampel

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel Penelitian diambil pada pasien yang menjalani operasi ganti katup jantung di RSUP Dr. Kariadi pada bulan Juni 2020 – Desember 2020. Besar sampel minimal dihitung dengan rumus besar sampel untuk uji hubungan antara 2 variabel. Didapatkan total jumlah sampel adalah 19 orang subjek.

HASIL

Sebanyak 19 pasien menjalani operasi ganti katup jantung di RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti. Pasien bersedia diikutsertakan dalam penelitian dan menandatangani persetujuan *informed consent* untuk penelitian. Pengukuran kadar prokalsitonin pada pasien dilakukan sebelum pembedahan dan hari pertama pasca pembedahan. Pemeriksaan fungsi kognitif pasien dengan MoCA INA dilakukan sebelum pembedahan dan hari ketiga pasca pembedahan. Deskripsi karakteristik dan data pasien dijelaskan pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa terdapat 13 responden (68,4%) yang mengalami POCD, ditandai dengan nilai fungsi kognitif (Skor *Montreal Cognitive Assessment*-Indonesia/ MoCA INA) pascaoperasi kurang dari 26. Median usia seluruh responden adalah 45,05 tahun, dengan median usia responden yang mengalami POCD 45,38 tahun dan median usia yang tidak mengalami POCD 44,33 tahun. Responden yang mengalami POCD berjenis kelamin laki-laki sebanyak 53,8%, dan yang berjenis kelamin wanita sebanyak 46,2% dengan median nilai BMI seluruh pasien yang mengalami POCD 20,67 kg/cm². Tingkat pendidikan responden yang mengalami POCD antara lain: SD sebanyak 7,7%, SMP 15,4%, SMA 38,5%, dan

perguruan tinggi 38,5%. Median durasi operasi dan anestesi seluruh pasien yang mengalami POCD adalah 115,92 menit dan 286,15 menit. Median durasi operasi dan anestesi kelompok pasien yang tidak mengalami POCD 133,33 menit dan 303,33 menit. Median durasi CPB dan *cross clamp* kelompok yang mengalami POCD adalah 49,69 dan 33,23 menit, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami POCD adalah 57,67 menit

dan 47,83 menit. Pada kelompok POCD, sebanyak 8 (orang 61,5%) mendapatkan terapi DC *shock* dan median jumlah perdarahan pasien kelompok POCD 261,54cc, dan kelompok yang tidak POCD 250 cc. Saat proses *rewarm* median suhu CPB dan suhu nasofaring kelompok pasien yang mengalami POCD adalah 32,38°C dan 32,73°C, sedangkan kelompok yang tidak mengalami POCD 32,95 dan 33,17°C.

Tabel 1. Karakteristik data responden

| Variabel | POCD (n = 13) | Non POCD (n = 6) | Total (n=19) |
|--|------------------|---------------------|-----------------|
| Usia [median(SD)] | 45,38(± 16,35) | 44,33 ± 10,61 | 45,05 ± 14,49 |
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki[n (%)] | 7 (53,8%) | 1 (16,7%) | 8 (42,1%) |
| Perempuan [n(%)] | 6 (46,2%) | 5 (83,3%) | 11 (57,9%) |
| BMI [median(SD)] | 20,67 ± 3,18 | 23,26 ± 4,32 | 21,49 ± 3,66 |
| Pendidikan | | | |
| SD [n (%)] | 1 (7,7%) | 1 (16,7%) | 2 (10,5%) |
| SMP [n (%)] | 2 (15,4%) | 2 (33,3%) | 4 (21,1%) |
| SMA [n (%)] | 5 (38,5%) | 2 (33,3%) | 7 (36,8%) |
| PT [n (%)] | 5 (38,5%) | 1 (16,7%) | 6 (31,6%) |
| Lama operasi [median (SD)] | 115,92 ± 11,67 | 133,33 ± 20,66 | 121,42 ± 16,68 |
| Lama anestesi [median (SD)] | 286,15 ± 26,31 | 303,33 ± 8,17 | 291,58 ± 23,40 |
| Lama CPB [median (SD)] | 49,69 ± 12,31 | 57,67 ± 7,37 | 52,21 ± 11,43 |
| Lama <i>Clamp</i> [median (SD)] | 33,23 ± 17,11 | 40,83 ± 13,44 | 35,63 ± 16,08 |
| Jumlah DC <i>shock</i> [n (%)] | | | |
| 0 | 5 (38,5%) | 2 (33,3%) | 7 (36,8%) |
| 2 | 8 (61,5%) | 4 (66,7%) | 12 (63,2%) |
| Perdarahan [median (SD)] | 261,54 ± 50,64 | 250,00 ± 54,77 | 257,89 ± 50,73 |
| Suhu rerata CPB [median (SD)] | 33,70 ± 1,19 | 31,45 ± 1,56 | 32,99 ± 1,67 |
| Suhu CPB (<i>rewarm</i>) [median (SD)] | 32,38 ± 1,04 | 32,95 ± 1,30 | 32,56 ± 1,12 |
| Suhu nasofaring [median (SD)] | 32,73 ± 1,31 | 33,17 ± 1,93 | 32,87 ± 1,49 |
| Suhu CPB <i>off</i> [median (SD)] | 35,32 ± 1,05 | 35,20 ± 0,64 | 35,28 ± 0,93 |
| Laboratorium [median (SD)] | | | |
| Hb (mg/dl) | 11,53 ± 1,40 | 10,83 ± 0,30 | 11,31 ± 1,20 |
| Ht (%) | 34,70 ± 4,38 | 32,18 ± 1,38 | 33,91 ± 3,84 |
| Leukosit (x 10 ³ /ul) | 10,47 ± 3,54 | 9,40 ± 1,93 | 10,13 ± 3,11 |
| PLT (x10 ³ /ul) | 150,69 ± 30,23 | 152,83 ± 40,33 | 151,37 ± 32,59 |
| GDS (mg/dl) | 140,77 ± 44,26 | 122,83 ± 39,14 | 135,11 ± 42,48 |

| | | | |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| Laktat (mg/dl) | 4,26 ± 2,33 | 3,85 ± 3,07 | 4,13 ± 2,51 |
| Ureum (mg/dl) | 37,85 ± 13,06 | 50,83 ± 54,85 | 41,95 ± 31,43 |
| Creatinin (mg/dl) | 1,10 ± 0,22 | 1,28 ± 0,88 | 1,16 ± 0,50 |
| OT (U/L) | 48,85 ± 23,75 | 39,33 ± 7,31 | 45,84 ± 20,29 |
| PT (U/L) | 32,15 ± 29,17 | 22,83 ± 7,03 | 29,21 ± 24,51 |
| Na (mmol/L) | 137,38 ± 2,14 | 138,50 ± 2,26 | 137,74 ± 2,18 |
| K (mmol/L) | 4,22 ± 0,64 | 4,67 ± 0,58 | 4,36 ± 0,64 |
| Cl (mmol/L) | 101,08 ± 5,44 | 104,00 ± 5,66 | 102,00 ± 5,53 |
| Ca (mmol/L) | 2,24 ± 0,13 | 2,27 ± 0,08 | 2,25 ± 0,12 |
| Mg (mmol/L) | 0,82 ± 0,18 | 0,78 ± 0,07 | 0,81 ± 0,16 |
| pH | 7,33 ± 0,08 | 7,41 ± 0,06 | 7,35 ± 0,08 |
| PCO2 (mmHg) | 40,38 ± 5,28 | 32,13 ± 4,86 | 37,77 ± 6,38 |
| PO2 (mmHg) | 176,72 ± 35,24 | 193,17 ± 20,01 | 181,92 ± 31,64 |
| FiO2 (%) | 49,62 ± 7,21 | 54,33 ± 6,38 | 51,11 ± 7,14 |
| HCO3 (mmol/L) | 18,05 ± 11,46 | 20,98 ± 4,01 | 18,98 ± 9,69 |
| BE (mmol/L) | -4,53 ± 3,72 | -4,28 ± 5,14 | -4,45 ± 4,07 |
| AADO2 (mmHg) | 137,26 ± 58,76 | 158,17 ± 51,00 | 143,86 ± 55,89 |
| PFR | 358,69 ± 65,92 | 337,83 ± 32,08 | 352,11 ± 57,29 |

Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan prokalsitonin dengan POCD peneliti menggunakan uji korelasi spearman. Rerata peningkatan prokalsitonin pada pasien POCD adalah 5,22 dengan standar deviasi 12,50 sedangkan peningkatan prokalsitonin pada pasien non POCD adalah 0,21 dengan standar deviasi 0,45. Nilai P

adalah 0,004 yang artinya ada hubungan yang signifikan antara peningkatan prokalsitonin dengan diagnosis POCD. Kekuatan hubungan dari penelitian ini adalah kuat dengan arah korelasi negatif yang artinya semakin tinggi prokalsitonin maka akan semakin tinggi kecenderungan POCD. Hasil uji spearman dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2. Hasil analisis uji bivariat

| Karakteristik | Semua Pasien | POCD | Non POCD | Nilai p | Nilai r |
|---------------------------|--------------|---------|----------|---------|---------|
| n(%) | 19(100) | 13(68%) | 6(32%) | | |
| Peningkatan Prokalsitonin | 5,21 | 5,22 | 0,21 | 0,004* | -0.600 |

PEMBAHASAN

POCD didefinisikan sebagai suatu gangguan fungsi luhur otak yang berupa gangguan orientasi, perhatian, konsentrasi, daya ingat dan bahasa, serta fungsi intelektual, selama beberapa minggu hingga hitungan bulan setelah tindakan anestesi dan pembedahan. Klasifikasi menurut waktu kejadiannya dibedakan menjadi:

Akut bila kejadiannya terjadi dalam waktu 1 minggu, menengah bila kejadiannya berlangsung dalam jangka waktu 3 bulan, dan kronis jika kejadiannya berlangsung dalam waktu 1-2 tahun.¹⁻⁴ POCD adalah kondisi dimana pasien mengalami disfungsi memori, pikiran abstrak, dan gangguan orientasi pasca prosedur pembedahan. Angka insiden kejadian POCD

diperkirakan antara 7% sampai dengan 26%. Pada operasi jantung (*cardiac surgery*), dikatakan angka insiden POCD antara 50% sampai 70% pada minggu pertama, 30% sampai 50% pada minggu ketiga dan 20% sampai 40% pada bulan pertama sama satu tahun pertama. Penelitian dari *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction* (ISPOCD), pada operasi *non cardiac* dengan anestesi umum didapatkan angka insiden POCD 25,8% setelah satu minggu dan 9,9% setelah tiga bulan. Ada beberapa metode untuk menilai POCD diantaranya adalah *mini mental state examination*, *short orientation memory concentration test* (SOMCT), *nursing delirium scale* (*Nu-Desc*), dan MoCA INA. Kelebihan dari MoCA-INA dibandingkan dengan *test* yang lain adalah memiliki prosedur yang cepat dan lebih mudah. Hanya dibutuhkan sekitar sepuluh menit dan dengan penilaian domain kognitif yang luas dan sensitif terhadap gangguan kognitif ringan dan disfungsi eksekutif.^{5,6,7}

Penelitian ini melibatkan 19 sampel penelitian yang akan melakukan operasi penggantian katup jantung di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Juni – Desember 2020. 13 sampel (68,4%) yang masuk dalam penelitian ini mengalami PCOD ditandai dengan nilai fungsi kognitif berdasarkan skoring MoCa INA kurang dari 26 pasca pembedahan dan 6 pasien (31,5%) tidak mengalami POCD yang ditandai dengan nilai fungsi kognitif berdasarkan skoring MoCa INA lebih dari 26 pasca pembedahan. Sampel yang dipilih telah memenuhi kreterian inklusi dan eksklusi yang ditentukan dalam penelitian ini. Maka pada penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan penelitian-penelitian dan teori yang telah disebutkan di awal bahwa terjadi

penurunan fungsi kognitif segera setelah pembedahan jantung dengan jumlah persentase kejadian 50%-70% pada minggu pertama, walaupun jenis operasi jantung yang dilakukan tidak dijelaskan secara spesifik.

Ada beberapa kondisi yang merupakan faktor risiko kejadian POCD, adapun faktor risikonya dibagi menjadi risiko *preoperative*, *durate operative*, dan *postoperative*. Faktor risiko *preoperative* adalah jenis kelamin, usia, diabetes dan hipertensi.⁸⁻¹⁷ Pada penelitian ini median usia seluruh responden yang diteliti adalah 45,05 tahun dengan standar deviasi $\pm 16,35$, dengan usia responden yang mengalami POCD lebih tua dibandingak usia responden yang tidak mengalami POCD. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan semakin bertambahnya usia maka semakin tinggi risiko terjadinya POCD pasca pembedahan.² Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kejadian POCD terkait hubungannya dengan usia antara lain pengaruh hormonal khususnya penurunan kadar estrogen yang signifikan, akumulasi radikal bebas pada organ-organ tubuh yang terjadi pada usia tua, terjadi gangguan mikrovaskuler, adanya reaksi inflamasi kronik, gangguan resistensi insulin, malnutrisi, dan banyak faktor lain yang berhubungan dengan bertambahnya usia.⁸

Responden penelitian ini sebagian besar yang mengalami POCD memiliki jenis kelamin laki-laki (53,8%). Hasil tersebut sejalan dengan teori yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa peranan hormon estrogen memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis otak.⁹

Selain itu, yang termasuk faktor risiko *durante operative* adalah lama durasi, *cross clamp*, *rewarm*, dan *mean arterial pressure* (MAP).¹⁸⁻²⁰ Ventilasi mekanik dan sedasi pascaoperasi merupakan faktor risiko *postoperative*. Semakin lama operasi maka peningkatan konsentrasi sitokin serum (seperti IL-2R, IL-6, IL-8, tumor *necrosis factor* (TNF)-*alpha*) dan modulator inflamasi lainnya (seperti P-*selectin*, E-*selectin*, *soluble intercellular adhesionmolecul-1*, *plasma endothelial cell adhesion molecul-1*, dan plasma malon *dialdehyde*), yang mengakibatkan aktivasi leukosit dan platelet, sehingga menimbulkan terjadinya SIRS.^{18,19} aktivasi spesifik respons inflamasi oleh sistem imun terjadi akibat kontak antara darah dan bahan buatan dari sirkuit *bypass*, cedera iskemik perfusi pada jantung paru ginjal, aktivasi komplemen, dan akibat netralisasi heparin dengan protamin. Respons inflamasi tersebut menyebabkan kebocoran sawar darah otak sehingga terjadi edema serebral dan inflamasi serebral, yang diduga berpengaruh terhadap patogenesis terjadinya POCD.^{18,19} Durasi *cross-clamp* juga mengakibatkan terjadinya hemodilusi pada tekanan arteri rata-rata yang rendah yang dapat memicu timbulnya mikroemboli. Hal ini dapat mengakibatkan terganggunya aliran darah otak.¹⁹ Proses *rewarm* selama operasi jantung juga dianggap memainkan peran dalam fungsi neurologis. Kerusakan otak bisa terjadi jika mekanisme autoregulasi otak tidak mampu mengimbangi peningkatan tiba-tiba dari aktivitas metabolisme yang terkait dengan perubahan suhu.²¹

Total median durasi operasi dan anestesi responden pada penelitian ini adalah 121,42 menit dengan standar deviasi 16,68 dan 291,58 menit dengan standar

deviasi 23,40 dimana durasi operasi kelompok POCD lebih pendek dibandingkan kelompok yang tidak mengalami POCD. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Sun et al, dimana pada 129 responden yang menjalani operasi jantung, dinyatakan bahwa durasi anestesi pada pasien yang mengalami POCD lebih lama bila dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami kejadian POCD. Hal ini mungkin disebabkan karena responden memiliki faktor risiko lain yang dapat memicu terjadinya POCD seperti adanya hipertensi, diabetes melitus, riwayat stroke sebelumnya, dan lain lain yang sudah dieksklusi sebelum penelitian, sehingga menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognisi yang tidak hanya disebabkan oleh durasi operasi dan lama anestesi. Selain itu, jumlah sampel yang lebih banyak mungkin juga diperlukan untuk membuktikan pengaruh lama durasi operasi dan anestesi terhadap timbulnya POCD.

Median durasi CPB dan *cross clamp* responden pada penelitian ini adalah 52,21 menit standar deviasi 11,43 dan 35,63 menit standar deviasi 16,08, dengan median durasi CPB dan *cross clamp* kelompok POCD lebih pendek bila dibandingkan kelompok non POCD. Hal ini bisa terjadi dikarenakan banyak faktor-faktor intraoperatif lainnya yang tidak diteliti dalam penelitian ini yang dapat mempengaruhi terjadinya POCD seperti tekanan arteri. Dalam studi yang dilakukan oleh Gold dkk, tekanan rerata arteri yang tinggi antara 80-110mmhg selama CPB berhubungan dengan angka kedian stroke yang lebih rendah bila dibandingkan dengan tekanan rerata arteri antara 45 dan 60 mmhg dan pada enam bulan pemantauan, proporsi pasien yang mengalami penurunan

neuropsikologis (11% dan 12%) adalah sebanding. Pada studi yang lain yang dilakukan oleh Siepe dkk menunjukkan proporsi yang lebih besar dari pasien dengan penurunan kognitif dua hari setelah CABG pada pasien dengan MAP 60-70mmHg dibandingkan dengan 80-90mmHg. Dapat ditarik kesimpulan dari studi yang telah dilakukan bahwa pemeliharaan MAP yang cukup tinggi selama operasi jantung penting untuk menjaga perfusi otak.²⁰ faktor-faktor intraoperatif lainnya yang dapat berhubungan dengan gangguan kognitif selama pembedahan adalah laju denyut nadi, jumlah perdarahan, dan terapi cairan yang diberikan selama pembedahan yang dapat mempengaruhi oksigenasi serebral.²⁰

Rerata suhu CPB dan suhu nasofaring saat proses *rewarm* pada penelitian ini adalah 32,56⁰C dengan simpang baku 1,12 dan 32,87⁰C dengan simpang baku 1,49 dengan suhu saat pelepasan CPB 35,2⁰C dengan simpang baku 0,93. Proses *rewarm* selama operasi jantung dianggap memainkan peran dalam fungsi neurologis. Kerusakan otak bisa terjadi jika mekanisme autoregulasi otak tidak mampu mengimbangi peningkatan tiba-tiba dari aktivitas metabolisme yang terkait dengan perubahan suhu. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai pengaruh *rewarm* pada POCD, dan semua penelitian menunjukkan manfaat pascaoperasi terkait dengan penghangatan yang lebih lambat, namun faktor tersebut tidak diteliti dalam penelitian ini.

Prokalsitonin adalah prekursor hormon kalsitonin, yang diproduksi oleh semua jaringan di seluruh tubuh. Produksi prokalsitonin terjadi terutama sebagai respons terhadap racun bakteri dan

beberapa mediator inflamasi. Sebaliknya, penurunan regulasi prokalsitonin terjadi selama infeksi virus. Peran fisiologis yang pasti dari prokalsitonin belum sepenuhnya diketahui. Tingkat prokalsitonin dapat dideteksi dalam serum setelah sekitar 3-6 jam setelah timbulnya peradangan dan tetap meningkat selama 12-36 jam setelah pemulihan.²¹ Pasien pasca pembedahan jantung adalah situasi klinis yang menyebabkan aktifnya respons peradangan pada pasien, terutama pada pasien yang meninggal akibat syok refraktori dini. Sindrom respons inflamasi sistemik terjadi sangat dini (median 145 menit) setelah pemulihan sirkulasi spontan, menunjukkan respons inflamasi spesifik.

Pada kasus pasca bedah jantung, prokalsitonin meningkat disebabkan oleh respons SIRS ataupun infeksi yang terjadi pasca pembedahan.²² pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata kadar prokalsitonin pada pasien POCD adalah 7,53 dengan standar deviasi 12,73 sedangkan rerata kadar prokalsitonin pada pasien non POCD adalah 0,21 dengan standar deviasi 0,46. Hasil ini menunjukkan rerata kadar prokalsitonin pada pasien POCD lebih tinggi ketimbang pada pasien non POCD. Temuan ini sudah sesuai dengan apa yang disebutkan di penelitian penelitian sebelumnya. Seperti yang telah kita ketahui bahwa prokalsitonin bisa menembus sawar darah otak, karena menembus sawar darah otak maka mediator-mediator inflamasi akan masuk ke dalam otak. Peningkatan mediator inflamasi beserta prokalsitonin menyebabkan terjadinya destruksi dari sawar darah otak yang ditandai dengan adanya peningkatan S100 β yang merupakan biomarker kerusakan langsung dari sel-sel neuron. Diduga

karena adanya proses tersebut mengakibatkan penurunan kognisi yang mengarah pada terjadinya gangguan kognisi pasca pembedahan.²³

Analisis terhadap hubungan antar peningkatan kadar prokalsitonin dengan kejadian POCD dilakukan pada penelitian ini. Kadar serum prokalsitonin diukur sebelum pembedahan dan pada hari pertama pasca pembedahan. Diagnosis POCD ditentukan berdasarkan skor MoCa INA yang dilakukan pada hari ketiga pasca pembedahan. Rerata kadar prokalsitonin pada pasien POCD adalah 7,53 dengan standar deviasi 12,73 sedangkan rerata kadar prokalsitonin pada pasien non POCD adalah 0,21 dengan standar deviasi 0,46. Hasil ini menunjukkan rerata kadar prokalsitonin pada pasien POCD lebih tinggi ketimbang pada pasien non POCD. Nilai tengah untuk data pasien POCD adalah 0,19 dengan rentang 0,05 sampai 30,75. Nilai tengah untuk pasien non POCD adalah 0,03 dengan rentang 0-1,15.

Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan prokalsitonin dengan POCD, digunakan uji korelasi spearman. Dari hasil uji korelasi spearman didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan prokalsitonin terhadap kejadian POCD pasca pembedahan ganti katup jantung ($p=0,004$). Hasil ini sesuai dengan hipotesis pada penelitian ini yang menyatakan bahwa terdapat hubungan perbedaan kadar prokalsitonin preoperasi dan postoperasi terhadap kejadian POCD pada pasien pasca pembedahan ganti katup jantung. Perbedaan yang didapat pada penelitian ini signifikan dikarenakan karena nilai p kurang dari 0,05. Dapat diketahui juga pada pasien yang mengalami POCD

cenderung mempunyai kadar prokalsitonin yang lebih tinggi dibanding dengan pasien yang tidak mengalami POCD dengan demikian hasil penelitian ini sudah sesuai dengan hipotesis dan landasan teori.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar prokalsitonin terhadap kejadian POCD pascaoperasi pembedahan ganti katup jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after ardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2015; 1-12
2. Zimpfer D, Czerny M, Kilo J, Kasimir MT, Madl C et al. Cognitive Deficit After Aortic Valve Replacement. *The Society of Thoracic Surgeons*. 2002; 74: 407-412
3. Paredes S, Cortinez L, Contreras V, Sibert B. Post Operative Cognitive Dysfunction at 3 Months in Adults After Non-Cardiac Surgery: A Qualitative Systematic Review. *Acta Anaesthesiologist Scandinavica*. 2016; 1-16
4. Hovens IB, Leeuwen BL, Mariana MA, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation: Cardiac Surgery and Abdominal
5. Surgery Are Not the Same. *Brain Behavior and Imunity*. 2016; 1-58.S. Jithoo. *Cognitive Dysfunction in Anesthesia*. University of Kwazulu, Natal. 2008
6. He X, WEn LJ, Cui C, Li DR, Teng JF. The Significance of S100 β Protein on Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients who Underwent Single Valve

- Replacement Surgery Under General Anesthesia. *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2017; 21:2192-2198
7. Tsai L et al. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. National Institutes of Health. 2011
 8. Wang W, Wang Y, Wu H et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Medical Science Monitor*. 2014; 20: 1908-1912
 - Dye L, Boylee NB, Champ C, Lawton C. The Relationship between Obesity and Cognitive Health and Decline. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017; 1-12
 9. Cherlow H, Feldman H, Massoud F. Definition of Dementia and Predementia States in Alzheimer's Disease and vascular Cognitive Impairment: Consensus from the Canadian Conference on Diagnosis of Dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5(52): 2-8
 10. Hobson J. The Montreal Cognitive Assesment (MoCA). *Occupational Medicine*. 2015; 65: 764-765
 11. Girsang, Gusri. Perbedaan Skor Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-INA) Antara Laki-laki dengan Skizofrenia yang Mendapat Risperidone dengan Penambahan Omega-3 dan Hanya Mendapat Risperidone di Rumah Sakit Jiwa Prof. DR. Muhammad Ildrem Medan. Universitas Sumatera Utara. 2018
 12. Harten EV, Scheeren TWL, Absalom AR. A Review of Postoperative Cognitive Dysfunction and Nueroinflammation Associated with Cardiac Surgery and Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 66: 280-293
 13. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge 2019. *Medical Science Monitor*. 2019; 25: 3262-3270
 14. Nada IKW. Gangguan Fungsi Kognitif Pasca Operasi. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unud. 2018
 15. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis. *PLOS one*. 2013; 8(11): 1-10
 16. Alam HB, Rhee P, Honma K et al. Does the Rate of Rewarming from Profound Hypothermic Arrest Influence the Outcome in a Swine Model of Lethal Hemorrhage?. *The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care*. 2006; 60: 134-146
 17. Vide S, Gambus PL. Tools to Screen and measures Cognitive Impairment After Surgery and Anesthesia. *Press Med*. 2018
 18. Chen L, Wang L, Zhou Q, et al. Effect of Shenmai Inejction on Cognitive Function after Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgical Patients: A Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*. 2018; 18(142):1-10
 19. Heart foundation. Heart Valve Surgery. Heart Fondation. 2013
 20. Hartono B. Konsep dan Pendekatan Masalah Kognitif pada Usia Lanjut. Dalam: *Cognitive problem in elderly*. Temu Regional Neurologi Jateng-DIY ke XIX, 2002:1-6
 21. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *I Clin Biochem Rev*. 2017;38(2): 59-68
 22. Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, Anker SD, Mueller B.

- Procalcitonin: A new biomarker for the cardiologist. *International Journal of Cardiology*. 2016. 223:390-397
23. Ghazali MV, Sastroamihardjo S, Soedjarwo SR, Soelaryo T, Pramulyo HS. *Studi Cross Sectional*. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 5. Jakarta: Sagung Seto; 2014. h.66-77